

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ÜBER
DAS WIEDERAUF TRETEN INFUNDIERTER
FRUCTOSE IM PLASMA
NACH INTRAVENÖSER INSULINGABE.

Munster 1961

Mohamed H. El-Feky



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555220_0076



EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ÜBER
DAS WIEDERAUFTRETEN INFUNDIERTER
FRUCTOSE IM PLASMA
NACH INTRAVENÖSER INSULINGABE.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München


vorgelegt von

Mohamed H. El-Feky

aus V. A. R. (Ägypten)

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. N. ZÖLLNER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. SEITZ
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 7. 61

Die gesamten Kohlenhydrate werden in verschiedener Weise als Monosaccharide im Darm resorbiert, durch die Pfortader der Leber zugeführt und dort verwertet. Diese Verwertung der Monosaccharide durch die Leber hat nicht nur physiologisches, sondern durchaus auch sein klinisches Interesse.

Fructose und Galaktose können in der Leber in Glukose umgewandelt werden. Die Leber baut aus der zuströmenden Glukose bzw. Fructose Glykogen auf, und speichert die Kohlenhydrate vorübergehend in dieser Form. Die Regulation des Kohlenhydratestoffwechsels untersteht der hormonalen Steuerung durch Pankreas und andere verschiedene Organe. Daneben gibt es aber auch eine direkte nervöse Regulation, die die Leber angreift.

Künstliche Zufuhr von Insulin führt normalerweise eine Erniedrigung des Blutzuckers herbei, und zwar ist die Senkung des Blutzuckers am stärksten bei den Tieren, die einen relativ hohen Stoffwechsel und einen hohen normalen Blutzucker-gehalt haben.

Über die Insulineinwirkung existieren viele Theorien, die beiden wichtigsten sind: Nichtausnützungstheorie und die Überproduktionstheorie. Anhänger der Nichtausnützungstheorie sehen den Kernpunkt des ganzen Problems darin, daß die Zuckerkrankheit (Glukulosämie) der Zuckerverbrauch in den Muskeln und in anderen peripheren Organen weitgehend gehemmt ist. Infolgedessen häuft sich der von der Leber produzierte Zucker im Blut an. Das Insulin, das diesen Schaden behebt, wirkt nach dieser Lehre hauptsächlich peripher.

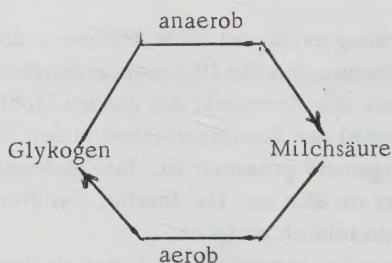
Die Überproduktionstheorie, betrachtet die Leber als den eigentlichen Herd der Erkrankung. Sie produziert soviel Zucker, daß die peripheren Organe, obgleich sie den Zucker verwerten können, von ihm gleichsam überschwemmt werden. Nach dieser Auffassung muß das Insulin vor allem auf die Leber einwirken.

Nach CORI (1945/46) ist der Gegenspieler des Insulins ein Hypophysohormon. Beide greifen an einem Ferment (Hexokinase) an, welches die Phosphorylierung der Glukose zu Glukose - 6 - Phosphat katalysiert. Das Hypophysenhormon hemmt diesen Vorgang, das Insulin blockiert diese Hemmung. Wird die aufbauende Tätigkeit der Hexokinase gehemmt, so kann der Blutzucker nicht verwendet werden, und es erscheinen daher die Symptome der Zuckerkrankheit. Wird umgekehrt durch Übermaß von Insulin die Hemmung der Hexokinase ausgeschaltet, so verschwindet der Blutzucker und es kommt zu einer erheblichen Anreicherung aller Derivate der Glukosephosphate, und dadurch schließt sich die Hypothese von Cori im wesentlichen der Nichtausnützungstheorie an.

Es ist nachgewiesen worden, daß es beim pankreaslosen Hund nach Injektion von Insulin zu einem starken Anstieg des Leberglykogens kommt, während der Blutzucker stark absinkt, da auch in der Leber eine Hexokinase tätig sein dürfte nach (Cori). Beim normalen Tier ist dagegen eine Abnahme des Leberglykogen nach Insulinbehandlung gefunden worden. Als Beispiel sei SWENSSON (1945) genannt, der bei Ratten und Mäusen Zunahme des Muskelglykogens, also Absinken des Leberglykogens fand. Bouckaert hat darauf aufmerksam gemacht, daß diese

unverständlichen Ergebnisse auf einen Versuchsfehler beruhen. Die meisten Autoren haben nicht auf den Blutzuckerspiegel ihrer Versuchstiere geachtet. Es ist klar, daß jedesmal, wenn das Insulin eine starke Senkung des Blutzuckerspiegels bewirkt, eine Gegenreaktion des Adrenalins einsetzt, die aus dem Leberglykogen Glukose freimacht. So erklärt sich der Abfall des Leberglykogens. Um zu einwandfreien Ergebnissen zu kommen, ist es daher notwendig, während des Versuchs den Zuckerspiegel auf einer solchen Höhe zu halten, wie er beim normalen Tiere zu finden ist.

Nach dem chemischen Kreislauf der Kohlenhydrate von EMBDEN u. NOORDEN kann im isolierten Muskel auch dieser Kreislauf stattfinden, im intakten Organismus verläuft aber die Aufbauphase, also Rückverwandlung der Milchsäure in Kohlenhydrate wahrscheinlich in der Leber.



Manche Zeichen sprechen dafür, daß die Fructose im Stoffwechsel reaktionsfähiger ist als Glukose. Sie wirkt zum Beispiel stärker Ketolytisch als Glukose. Dieses biologische Verhalten erklärt sich daraus, daß sie durch eine Fructokinase zu Fructose-1-Phosphat, langsamer auch durch Hexokinase zu Fructose-6-Phosphat phosphoryliert und damit den Zugang zur Glykolyse oder zur Umwandlung in Glukose findet.

Voraussetzung für die klinische Fructosewirkung ist eine normale funktionierende Fructolyse. Diese ist bei einzelnen Stoffwechseltypen unterschiedlich und bei Leberparenchymkranken sowie Fettsüchtigen verzögert. Jedoch kann sie durch Gaben von Leberextrakte oder Vit. B₁₂ weitgehend normalisiert werden (Stuhlfauth).

Einfluß der Fructose auf Blut-Glukose:

Nach Zufuhr von Fructose in Form einer Dauerinfusion bleibt der Blutzuckeranstieg ganz erheblich hinter dem nach Dextroseinfusion zurück.

Nach GREMLS erreicht die Blutzuckerkurve nur eine $\frac{1}{3}$ der Dextrosehöchstwerte und kehrt auch in kürzerer Zeit zum Ausgangspunkt zurück.

GREMLS unterscheidet bei Dextrose und Fructose streng zwischen der Sofortverwertung und Sofortverbrennung. Bei Dextrose steht die Sofortverwertung durch

Glykogenspeicherung, bei Fructose die Sofortverbrennung neben der Glykogenspeicherung im Vordergrund. Diese Sofortverbrennung der Fructose hat er durch die größere Grundumsatzsteigerung, Milchsäurebildung und die stärkere spezifisch dynamische Wirkung bei Fructose als bei Glukose nachgewiesen.

SIEDECK: Nach (peroraler) Fructose-Zufuhr steigt der Blutzucker nie so hoch an wie nach Dextrose, ja es kommt nach Fructosegaben gar nicht so selten sogar zum Abfall des Blutzuckers, obwohl die Partialkonzentration der Fructose angestiegen ist.

Deutlicher kommt dieses Absinken der Partialkonzentration der Glukose in den Versuchen von LEUBNER u. GABL nach intravenöser Zufuhr von Fructose zum Ausdruck. Sie haben gesunden, nüchternen Versuchspersonen jeweils $1/6$ g Fructose/kg Körpergewicht intravenös injiziert. Dabei beobachteten sie: "Die Glukosekurve sinkt nach 2 Minuten um ca. 30 mg% ab, erhebt sich nach 2-4 Min. wieder um 5-10 mg% und kehrt dann langsam zum Ausgangspunkt zurück, der nach 4 Stunden im allgemeinen erreicht ist."

REMY und JAEGER fanden beim Einspritzen von Invertzuckerlösung $\frac{1}{4}$ -gr/kg Körpergewicht, daß der Invertzucker viel schneller aus dem Blut als der Traubenzucker verschwindet. Die Fructose muß dieses schnellere Verschwinden bewirkt haben, ein Vorgang, der nur ferment-chemisch interpretiert werden kann.

Die Umwandlung von Fructose und Glukose in Glykogen verläuft nach GODA nur in der intakten Leberzelle über den Gleichgewichtsester, "der aus 3 Teilen Aldose und einem Teil Ketose besteht".

Durch die Fructosezufuhr wird der Leber die Herstellung dieses Gleichgewichtsester erleichtert, und dadurch muß die Reaktion beschleunigt ablaufen.

Wenn man den Verlauf der Fructose und Glukose des Invertzuckers im einzelnen verfolgt, so entsteht ein anfangs schneller, dann langsamer Abfall der Fructosewerte, während bei den Glukose der Abfall nicht gleichmäßig ist, sogar 2-gipfelig. Nach der Arbeitshypothese von MARTIN u. TEILEMANN, konnte diese "Differenzglukose" so angenommen werden, daß bei i. v. Invertzuckergabe entsprechend dem schnellen Antreten der Fructose in die Leber die Glykogenbildung sofort in Gang gesetzt wird, so daß die Leber die angebotene Gesamtzuckermenge nicht sofort verwerten kann und diese "Differenzglukose" abgibt. Jedenfalls ist dieses Auftreten der "Differenzglukose" eine kurzdauernde Ausgleichreaktion.

BÜRGER u. CRAMER haben beschrieben, daß die initiale Hyperglykämie nach Insulingaben (Glukagoneffekt) in direkter Abhängigkeit vom Glykogenvorrat der Leber steht, die also umso höher ist, je mehr Glykogen mobilisiert werden kann. Diese geringe Blutzuckerausschläge durch den "Glukagoneffekt" sind nämlich gering und angesichts dessen wurde die Menge des unter diesen Versuchsbedingungen von Bürger u. Cramer gebildete Glykogen gesucht und auf andere Weise bestimmt.

Sie wählten dazu die Adrenalinhyperglykämie. (Adrenalin - 1 cm Adrenalinlösung, 1/1000 Subcutan).

Diese beruht nach Kuryjama, Vandeput u. Velich praktisch lediglich auf der Mobilisation des Leberglykogens. Diese Hyperglykämie erreichte bei Invertzucker Vorbehandlung den höchsten Wert nach 45 Min.

CORKILL und NELSON (1940) beobachteten bei einer eviscerierten Katze, bei erhaltener Leber, und vorherige Injektion von 10 E. Insulin, nach Dauerinfusion von Glukose u. Zusatz von Fructose zur Glukoseinfusion eine fast 100 % Steigerung der Blutzuckermenge, die aus der Blutbahn verschwand. Diese Steigerung der Glukoseutilisation führte zu vermehrter Glykogenablagerung in der Leber und anderen Organen.

Dieselben Ergebnisse haben FLETSCHER u. WATERS an Hunden gefunden, auch beim pankreatomierten Tier, wenn es vorher 18 E. Insulin erhalten hatte. Sie konnten dadurch ausschließen, daß die Fructose einen stimulierenden Effekt auf das Pankreas ausübt. Diese Senkung der Glukosekurve war proportional der eingespritzten Fructosemenge und daraus zogen sie den Schluß, daß die Fructoseeinspritzung zu einer, "more rapid utilisation" der Glukose führt, aber nur in Gegenwart von Insulin. Sie sprachen von einem ketolytischen oder besser stimulierenden Effekt der Fructose auf die Glukose-utilisation und auf die Glykogensynthese.

ISAAK (1929) beobachtete am Menschen denselben Schluß nach peroraler Fructosezufuhr.

PELOSI (1937) teilte mit, daß die Hyperglykämie nach peroralen Glukosegaben und gleichzeitige peroralen Saccharosegaben stark vermindert wird. Aus diesen Beobachtungen am Tiere und am Menschen darf daher geschlossen werden, daß:

Neben dem raschen Verschwinden der Fructose in der Blutbahn, auch bestimmte Mengen Glukose mit verschwinden. Die niederen Werte der Gesamtreduktion nach peroralen oder intravenösen Fructosegaben sind sicher nicht nur ein Zeichen der Sofortverbrennung der Fructose, sondern auch durch Einbeziehung der Glukose in dem Verbrennungsvorgang zu erklären.

Durch intravenöse Belastung wird klar, daß dieses Verschwinden von Glukose mit außerordentlicher Schnelligkeit vor sich geht. Diese ist größer als das Tempo des Glukosesturzes nach intravenöser Insulingabe und zeitlich eng gekoppelt mit dem raschen Anstieg der Blutmilchsäure, die in der selben Zeit bis auf das Dreifache steigen kann. Ob der ebenso rasche Ausgleich der Glukosekurve beim Gesunden dann schon auf einer Umwandlung von Fructose in Glukose beruht oder ob starke Gegenregulationen zu einer raschen Glykogenolyse führen, kann vorerst nicht entschieden werden.

Bei intravenöser Dauerinfusion von Fructose kommt es zu einer langdauernden Senkung der Blutglukose, wie nach Insulingaben.

WALLENFELS: Die zeitweise gestoppte Glykogenolyse nach Fructosegaben ist die wesentliche Ursache der Vermehrung des Glykogengehalts der Leber.

REMY u. JAEGER haben gezeigt, daß nach Invertzuckergaben, der vermut-

lich gebildete Glykogen durch eine intravenöse Insulingabe mobilisiert werden kann. Bei ihnen erschien erstaunlicherweise die bereits nach 30 Minuten nicht mehr nachweisbare Fructose wieder in der Blutbahn. Remy hat angegeben, daß bei 2 völlig gesunden Studenten nach der Invertzuckerbelastung durchgeführten Insulininjektionen (75' nach Versuchsbeginn) wieder Fructose im Blut auftrat, die in beiden Fällen nach 5 Minuten wieder verschwunden war. Es kam in einem Fall nach 2,5 Minuten zu einem Höchstanstieg auf 21 mg%, in den anderen nach 4' zu einem Höchstanstieg von 18 mg%. In drei Fällen trat die Fructose nach der den Insulinversuch abschließenden Traubenzuckerinjektion wieder auf. Dabei kam es im 1. Fall direkt nach Zuckerinjektion zu einem Fructoseanstieg von 33 mg%, im 2. Fall erst 5' nachher zu einem von 27 mg% und im Falle einer lymphatischen Leukämie erst nach 7,5 Minuten zu einem von 21 mg%.

In diesen 3 Fällen war die Fructose spätestens fünf Minuten nach ihrem Auftreten wieder aus dem Blut verschwunden.

STUHLFAUTH: hat diese erstaunlichen Beobachtungen von REMY u. JAEGER nachgeprüft an 11 Versuchspersonen genau wie sie, nach Ende der Fructosebelastung in der 75. Minute eine halbe Einheit Insulin pro kg Körpergewicht intravenös gegeben, und den Blutzuckersturz nach 10-15 Minuten mit Glukose abfing.

Dabei ist es ebenfalls gelungen, die längst in der Blutbahn nicht mehr nachweisbare Fructose erneut zu finden. Sie fanden ein kurzes Wiederauftauchen der Fructose mit einem Spiegel bis zu 16 mg%. In einer Diskussion über dieses merkwürdige Wiederauftauchen der Fructose, über deren papierchromatographische Venifizierung Wallenfels berichten wird, schlug LEUTHARD (Zürich) vor, dies auch mit Adrenalin zu versuchen. Demzufolge gaben wir auch acht Versuchspersonen nach der spätestens um die 75. Minute zu erwartenden Beendigung der Laevulosämie 1 ccm Suprarenin subcutan. Ein Anstieg der Fructosekurve konnte nicht mit Sicherheit beobachtet werden.

Unter Zugrundelegung der Versuchsordnung von Remy, läßt sich durch die nächsten eigenen Versuche das Wiederauftreten infundierten Fructose im Plasma beim Menschen nach Insulingabe besprechen.

Infolgedessen werden die Versuchsansätze angegeben.

Einem nüchternen Patienten wird nach intravenöser Einspritzung von Fructose in einer Dosis von $\frac{1}{4}$ g/kg Körpergewicht, nach 8', 18', 30', 60' und 90' jedesmal 5 ccm Blut entnommen. Anschließend wird Insulin eingespritzt und zwar $\frac{1}{2}$ E. Insulin/kg Körpergewicht. Wieder Blutentnahme nach 4', 8', 12' und 16'.

Sofort wird Glukose in einer Dosis von 0,75 g/Einheit Insulin um den Zuckersturz zu vermeiden intravenös injiziert.

"Fructose als 20 %iges oder 40 % Laevosan in Ampullen von der Deutschen-Laevosan-Gesellschaft Mannheim und Glukose 20 %iger oder 50 %iger Traubenzuckerlösung."

Fast in jedem Versuch haben die Patienten 200 ccm "physiolog. Ringer Trydol" als Dauerinfusion bekommen.

Aus jeder Blutprobe wurde Blutplasma gewonnen, enteiweißt durch folgende Methode:

2 ccm Serum + 14 ccm Aqua dist. + 2 ccm 10 %ige Natrium wolframat + 2 ccm $\frac{2}{3}$ n. H_2S O_4 , schütteln, 5' stehenlassen, zentrifugiert 10' (3000 T/Min.), oder filtriert und nach Roe wurde die Fructose in jeder Probe bestimmt.

Fructose-Bestimmung nach Roe:

2 ml Blutfiltrat

2 ml 0,1 Resorcin in Äthylalkohol

6 ml 30 %ige Hcl.

Erhitzen im Wasserbad (8 Min., 80°)

in Eppendorf-Apparat mit Filter 546. Als Eichwert wurde 100 γ Fructose eingesetzt, die in der 1 cm-Kuvette eine Schicht v. 0.320 ergab.

1. VERSUCH

Hier in diesem Versuch wurde während einer Dauerinfusion von 200 ccm physiologischer Ringer-Trydöllösung $\frac{1}{4}$ gr Laevulose/kg Kgw. i. v. injiziert, und zwar in der Weise, daß die Infusion während der Injektion unterbrochen ist und die Laevulose durch die gleiche Nadel verabreicht wird. Blutentnahme erfolgte jeweils nach 8', 18', 30' und 60'. Durch eine Dauerkanüle von der art. brachialis. 15' nach der letzten Blutentnahme wurde Altinsulin i. v. eingespritzt in einer Dosis von $\frac{1}{2}$ E./kg Kgw. Danach wiederum Blutentnahme jeweils nach 4', 8', 12' und 16'.

Im Anschluß wurde Glukose in einer Dosis von 0,75 gr/E. Insulin injiziert. Von jeder der acht Blutproben wurde $\frac{1}{2}$ ml Plasma gewonnen, enteiweißt und die Fructose bestimmt.

Name des Patienten:	Christa H.
Alter	17 Jhr.
Gewicht	50,1 kg
Verabreichte Fructose:	12,75 gr 32 ccm Laevosan 40 %
injiziertes Insulin:	25 E.
injizierte Glucose:	20 gr = 40 ccm Traubenzuckerlösung

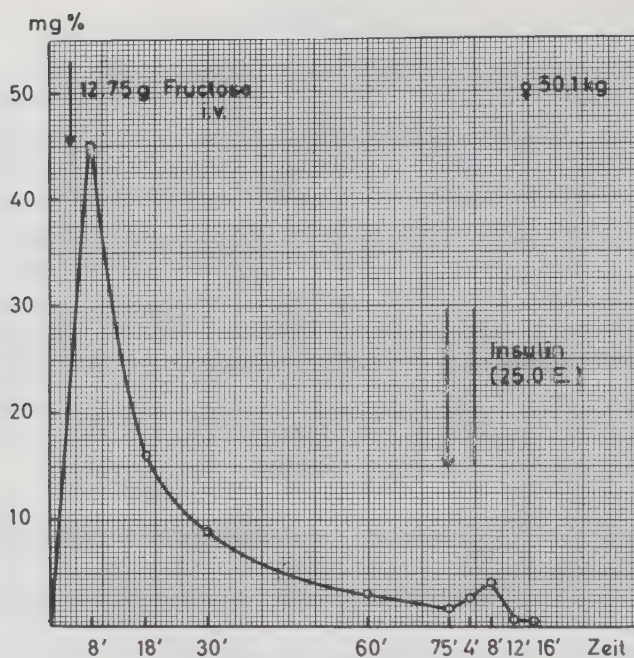
ERGEBNISSE DES 1. VERSUCHS:

L. N.	Zeit	Ablesung	in γ	in mg%
		0,004		
1	8'	286	89	44
2	18'	103	32	16
3	30'	51	17	8,5
4	60'	20	6	3
	75'	10	3	1,5
nach Insulingabe:				
5	4'	13	5	2,5
6	8'	24	8	4
7	12'	6	1	0,5
8	16'	6	1	0,5

Eichlösung 100 γ Fructose = 322

Siehe Kurve 1

Diagnose: Kreislaufstörungen.



Kurve 1

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 1. VERSUCHS:

Bei diesem Versuch konnte 75' nach Versuchsbeginn das deutliche Wiederauftreten der in der Blutbahn fast völlig verschwundenen Fructose infolge von Insulingabe beobachtet werden.

Es kommt nach 4' zu einem schnellen Anstieg auf 2,5 mg%, nach 8' zu einem Höchstanstieg auf 4 mg%, nach 12' ist der Fructosespiegel auf 0,5 mg% gesunken und nach 16' ist er ganz verschwunden.

2. VERSUCH

Versuchsanordnung wie beim 1. Versuch. Blutentnahme nach der Fructoseinjektion erfolgt nach 8', 18', 30', 60' und nach 90', anschließend wird das Insulin gegeben. Hier wurde von jeder der 9 Blutproben 1 ml. Plasma gewonnen, enteiweißt und die Fructose bestimmt.

Name des Patienten: Johannes St.
 Alter: 66 Jhr.
 Gewicht: 79,2 kg
 injizierte Fructose: 20 gr: 50 ccm Laevosan 40 %
 injiziertes Insulin: 40 E.
 injizierte Glucose: 30 gr: 150 ccm 20 % Traubenzucker

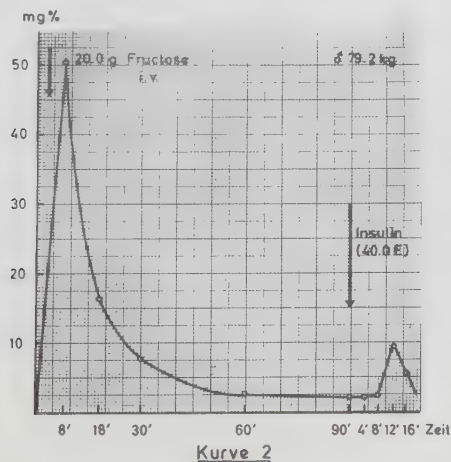
Diagnose: Obliterierende Angiopathie

ERGEBNISSE DES 2. VERSUCHS:

L. N.	Zeit	Ablesung	in %	in mg%
		0,008		
1	8'	326	101	50,5
2	18'	108	32	16
3	30'	46	15	7,5
4	60'	16	5	2,5
5	90'	11	4	2
nach Insulingabe:				
6	4'	11	4	2
7	8'	12	4,5	2,25
8	12'	62	19	9,5
9	16'	36	11	5,5

Eichlösung 100% Fructose = 326

Siehe Kurve 2



BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 2. VERSUCHS:

Mit diesem Versuch konnte hier das Wiederauftreten der Fructose im Plasma auch 90' nach Versuchsbeginn deutlich bemerkt werden.

Es zeigt sich, daß die Fructose 90' nach Versuchsbeginn 4 mg% beträgt. 4' nach Insulingabe unverändert bleibt auf 2 mg%, nach 8' leichtes Ansteigen auf 2,25 mg%. Höchster Stand nach 12' bei 9,5 mg%. Dann ebenso steiles Absinken auf 5,5 mg% nach 16'.

3. VERSUCH:

Versuchsanordnung genau wie beim 2. Versuch.

Name des Patienten:	Auguste K.
Alter:	28 Jhr.
Gewicht:	56,8 kg
injizierte Fructose:	14,20 gr: 35 ccm 40 %iges Laevosan
injiziertes Insulin:	28 E.
injizierte Glucose:	21 gr: 150 ccm 20 %ige Trauben- zuckerlösung.

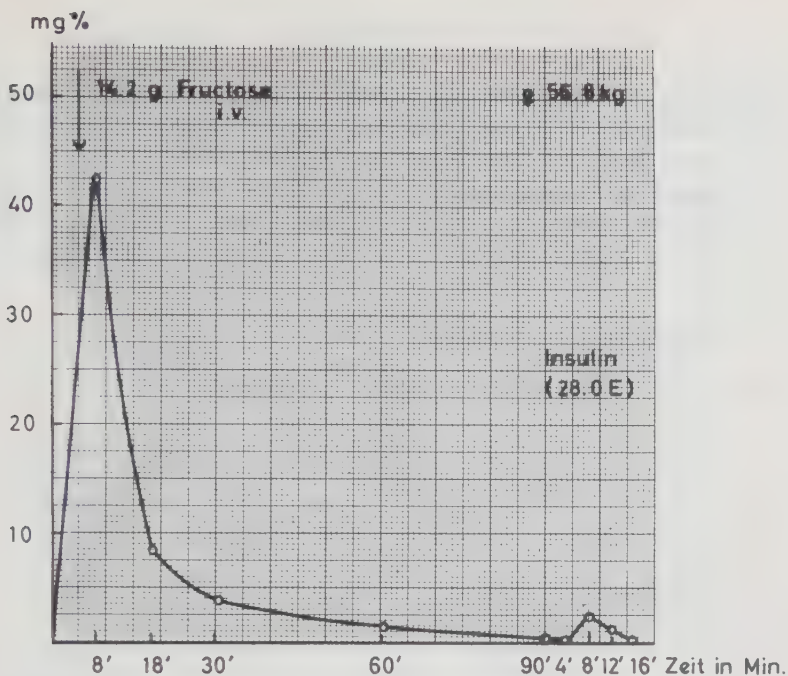
Diagnose: Schaden auf psychomatischen Gebieten

ERGEBNISSE DES 3. VERSUCHS:

L. N.	Zeit	Ablesung	in γ	in mg%
		0,008		
1	8'	136	85	42,5
2	18'	26	17	8,5
3	30'	12	8	4
4	60'	4	3	1,5
5	90'	2	1,5	0,75
nach Insulingabe:				
6	4'	0	0	0
7	8'	8	5	2,5
8	12'	4	2,5	1,25
9	16'	0	0	0

Eichlösung 100 γ Fructose = 160

Siehe Kurve 3



Kurve 3

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 3. VERSUCHS:

Auch hier ist die Fructose, nach fast völligem Verschwinden aus der Blutbahn bei 90' nach Versuchsbeginn wieder erschienen. Der Fructosespiegel stellt sich in der Blutbahn 90' nach Versuchsbeginn auf 0,75 mg% fest. 4' nach Insulingabe ist er aus der Blutbahn ganz verschwunden. Nach 8' plötzlicher Anstieg auf 2,5 mg%, nach 12' Absinken auf 1,25 mg% und nach 16' endgültiges Verschwinden der Fructose.

Hier in diesem Falle wurde die Fructose abends in einer Dosis zwischen 50 u. 100 gr per os (125-250 ccm Laevaloral 40 %) verabreicht. Am nächsten Morgen, wurde noch bei Nüchternheit der Patienten eine O - Blutprobe vor Insulingabe entnommen. Danach 0,5 E. Insulin/kg Kgw. i. v. gegeben, dann wiederum Blutentnahme jeweils nach 4', 8', 12', 16'. Im Anschluß wurde Glukose in einer Dosis von 0,75 gr/E. Insulin injiziert.

Von jeder der 5 Blutproben wurde 1 ml Plasma gewonnen, enteiweißt und die Fructose bestimmt.

4. VERSUCH

Name des Patienten: Josef E.
 Alter: 58 Jhr.
 Gewicht: 69,4 kg
 verabreichte Fructose: 80 gr: 200 ccm Laevoral 60 %
 injiziertes Insulin: 34,7 E.
 injizierte Glucose: 27 gr = 67,5 40 %ige Trauben-
 zuckerlösung.

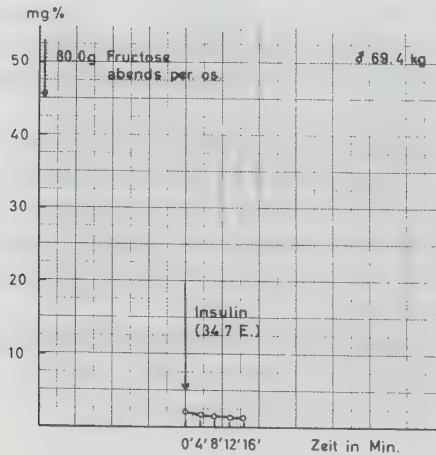
Diagnose: Ulcus pepticum

ERGEBNISSE DES 4. VERSUCHS:

L. N.	Zeit	Ablesung	in γ	in mg%
		0,008		
1	0	12	4	2
nach Insulingabe:				
2	4'	12	4	2
3	8'	10	3	1,5
4	12'	11	3	1,5
5	16'	11	3	1,5

Eichlösung 100 γ Fructose = 300

Siehe Kurve 4



Kurve 4

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 4. VERSUCHS:

Im Gegensatz zu den vorhergehenden Versuchen konnte hier das Wiederauftreten der Fructose im Plasma infolge von Insulingabe nicht nachgewiesen werden. Es stellte sich nämlich heraus, daß bei der O-Blutprobe ganz wenig Fructose in der Blutbahn auf 2 mg% gefunden wurde. Die Fructose blieb 4' nach Insulingabe unverändert, sank nach 8' sehr leicht auf 1,5 mg% und hielt sich auf dieser Höhe immer noch nach 12' und 16'.

5. VERSUCH

Versuchsanordnung wie beim 4. Versuch, nur statt 0,5 E. Insulin 0,25 E. /kg Kgw.

Name des Patienten:	Mohamed <u>Elfeky</u>
Alter:	24 Jhr.
Gewicht:	72 kg
verabreichte Fructose:	80 gr (200 ccm 40 %iges Laevosan)
injiziertes Insulin:	18 E.
injizierte Glucose:	13,5 gr = 27 ccm 50 % Trauben- zuckerlösung.

Diagnose:

ERGEBNISSE DES 5. VERSUCHS:

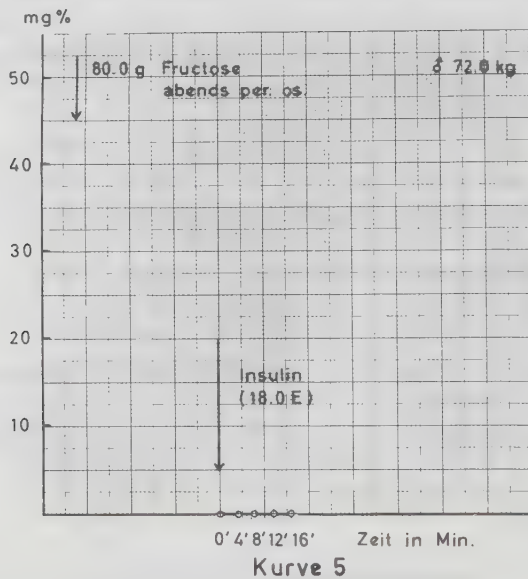
L. N.	Zeit	Ablesung	in %	in mg%
		0,008		
1	0	0	0	0
Alt-Insulingabe:				
2	4'	0	0	0
3	8'	0	0	0
4	12'	0	0	0
5	16'	0	0	0

Eichlösung 100 % Fructose = 300

Siehe Kurve 5

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 5. VERSUCHS:

Auch hier wurde Insulin erst ca. 12 Stunden nach der peroralen Verabreichung von Fructose gegeben. Ein Wiederauftreten der Fructose im Plasma konnte nicht beobachtet werden.



6. VERSUCH

Die Versuchsanordnung ist wieder genau wie beim 2. Versuch, aber diesmal ohne Dauerinfusion. Das Blut wurde von der Nadel, wo die Dauerinfusion liegt, entnommen.

Name des Patienten:	Adolf W.
Alter:	72 Jhr.
Gewicht:	89,6 kg
injizierte Fructose:	22,4 gr = 56 ccm 40 %iges Leavosan
injiziertes Insulin:	44,8 E.
injizierte Glucose:	33,6 gr = 67,2 ccm 50 %ige Traubenzuckerlösung.

Diagnose: Hypertonus

ERGEBNISSE DES 6. VERSUCHS:

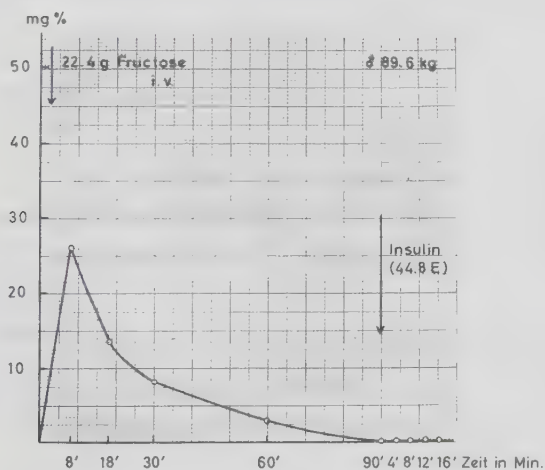
Blutprobe L. N.	Zeit	Ablesung	in γ	in mg%
		0,008		
1	8'	194	52	26
2	18'	98	27	13,5
3	60'	22	6	3
4	90'	0	0	0

nach Insulingabe:

5	4'	03	0	0
6	8'	0	0	0
7	12'	0	0	0
8	16'	0	0	0

Eichlösung 100 γ Fructose = 385

Siehe Kurve 6



Kurve 6

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 6. VERSUCHS:

Hier konnte das Wiedererscheinen der Fructose in der Blutbahn nach der Insulingabe nicht nachgewiesen werden.

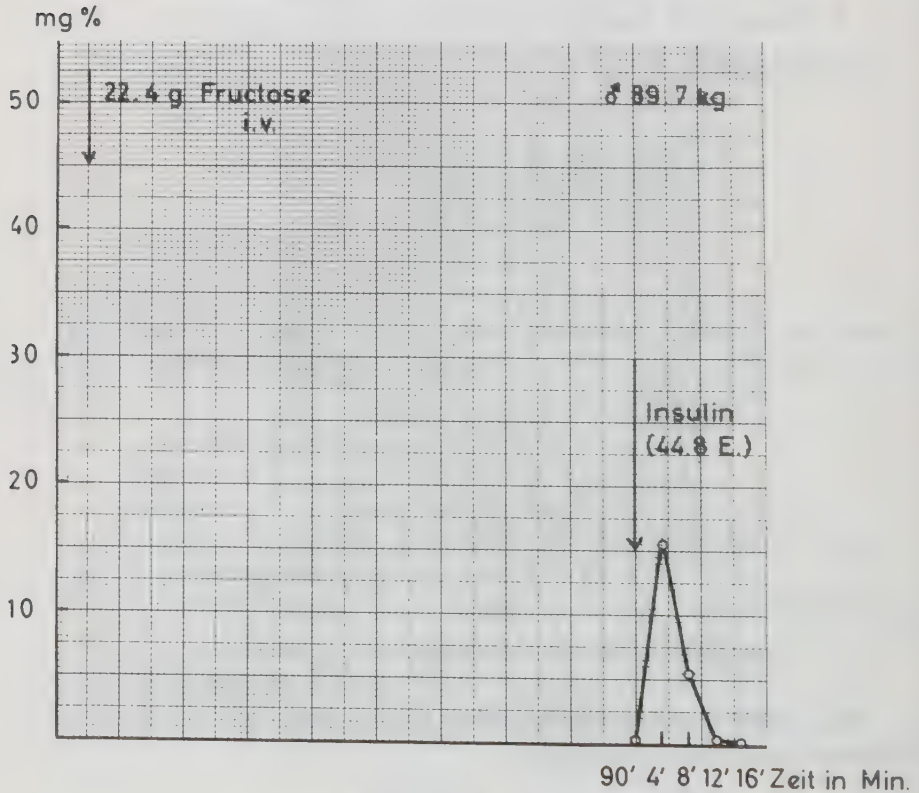
7. VERSUCH

Versuchsanordnung ist wie beim 6. Versuch, auch wurde hier die Blutentnahme nach 8', 18', 30', 60' weggelassen, und erst 90' nach Versuchsbeginn vorgenommen und sofort das Insulin injiziert. Dann erfolgten nach 4', 8', 12', 16' Blutentnahmen. Darauf wurde die Glucose injiziert.

Name des Patienten:	Xaver W.
Alter:	49 Jhr.
Gewicht:	89,7 kg
injizierte Fructose:	22,4 gr = 56 ccm Laevosan
injiziertes Insulin:	44,8 E.
injizierte Glucose:	33,6 gr = 67 ccm Traubenzuckerl.

Diagnose: Stauungsleber

Siehe Kurve 7



Kurve 7

ERGEBNISSE DES 7. VERSUCHS:

Blutprobe L. N.	Zeit	Ablesung	in γ	in mg%
		0,008		
1	90'	0	0	0
nach Insulingabe:				
2	4'	94	31	15,5
3	8'	35	11	5,5
4	12'	0	0	0
5	16'	0	0	0

Eichlösung 100 γ Fructose = 300

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 7. VERSUCHS:

Hier ist die Fructose 90' nach Versuchsbeginn völlig verschwunden. Bei Insulingabe, tritt jedoch die Fructose sehr stark wieder auf. 4' nach Insulingabe gelangt der Fructosespiegel sehr schnell bis zu einem Höchststand von 15,5 mg%, nach 8' ist er rasch auf 5,5 mg% gesunken, nach 12' ganz verschwunden. Auch nach 16' sind keine Spuren von Fructose zu sehen.

8. VERSUCH

Versuchsanordnung ist genau wie beim 7. Versuch.

Name des Patienten:	Josef M.
Alter:	57 Jhr.
Gewicht:	67,2 kg
injizierte Fructose:	17 gr = 42 ccm 40 %iges Laevosan
injiziertes Insulin:	33,6 E.
injizierte Glucose:	25,5 gr = 51 ccm 50 %ige Traubenzuckerlösung.

Diagnose: Bronchopneumonie rechts unten

ERGEBNISSE DES 8. VERSUCHS:

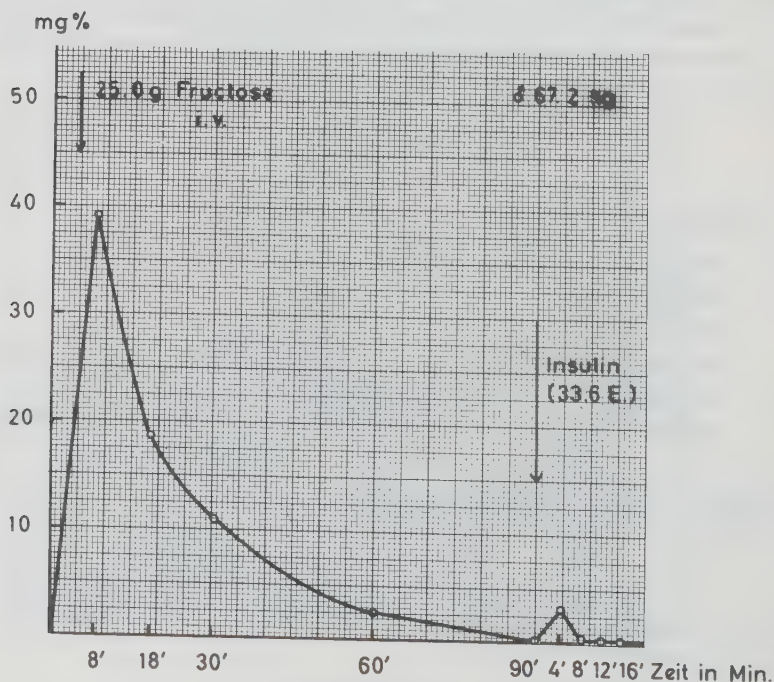
L. N.	Zeit	Ablesung	in %	in mg%
		0,008		
1	8'	117	78	39
2	18'	56	37	18,5
3	30'	53	22	11
4	60'	7	5	2,5
5	90'	0	0	0

nach Insulingabe:

6	4'	69	6	3
7	8'	0	0	0
8	12'	0	0	0
9	16'	0	0	0

Eichlösung 100% Fructose = 152

Siehe Kurve 8



Kurve 8

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 8. VERSUCHS:

Die Fructose ist 90' nach Versuchsbeginn aus der Blutbahn ganz verschwunden. Nach Insulingabe ist sie plötzlich für kurze Zeit wieder aufgetreten und zwar nach 4' bis zu einem Höchstanstieg auf 3 mg%. Nach 8' ist sie wieder auf Null mg% gesunken und auch nach 12', 16' verschwunden geblieben.

9. VERSUCH

Versuch wie beim 8. Versuch.

Name des Patienten:	Franz B.
Alter:	44 Jhr.
Gewicht:	60,5 kg
injizierte Fructose:	15 gr. = 37,5 ccm 40 %iges Laevosan
injiziertes Insulin:	30 E.
injizierte Glucose:	22,5 gr = 45 ccm 40 %ige Traubenzuckerlösung.

Diagnose: Divertikulitis.

ERGEBNISSE DES 9. VERSUCHS:

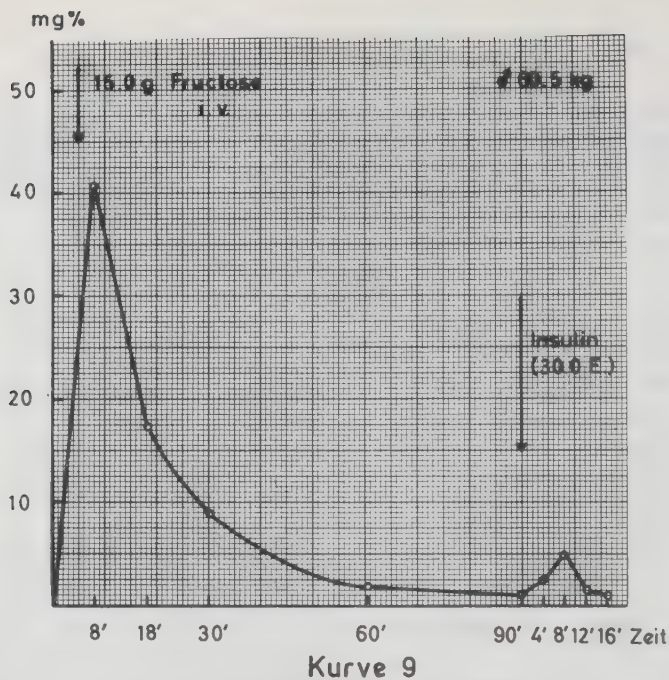
L. N.	Zeit	Ablesung	in γ	in mg%
		0,008		
1	8'	270	82	41
2	8'	116	35	17,5
3	30'	60	18	9
4	60'	12	4	2
5	90'	8	2,5	1,25

nach Insulingabe:

6	4'	17	5	2,5
7	18'	32	10	5
8	12'	10	3	1,5
9	16'	7	2,5	1,25

Eichlösung 100 γ Fructose = 330

Siehe Kurve 9



BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 9. VERSUCHS:

In diesem Versuch wurde beobachtet, daß die Fructose 90' nach Versuchsbeginn 1,25 mg% beträgt. 4' nach der Insulingabe steht sie auf 2,5 mg%, danach jedoch ein sehr rasches Ansteigen. Höchster Stand nach 8' bei 5 mg%. Dann nach 12' ebenso rasches Absinken auf 1,5 mg%, nach 16' auf 0 mg%.

10. VERSUCH

Versuchsanordnung ist genau wie beim 2. Versuch. Nur hier wurde das Blut von der Vene, wo die Dauerinfusion liegt, entnommen, womit die Infusion jeder Blutentnahme unterbrochen wurde.

Name des Patienten:	Franziska B.
Alter:	Jhr.
Gewicht:	44,7 kg
injizierte Fructose:	11,2 gr = 28 ccm Laevosan 40 %
injiziertes Insulin:	22,3 E.
injizierte Glucose:	16,7 gr = 83 ccm 50 %ige Traubenzuckerlösung.

Diagnose: Nierenkoliken.

ERGEBNISSE DES 10. VERSUCHS:

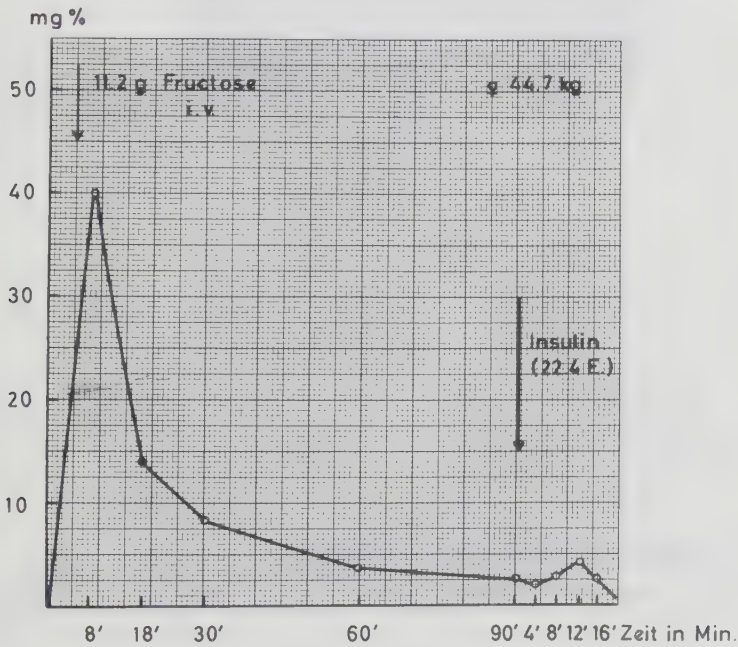
L. N.	Zeit	Ablesung	in γ	in mg%
		0,008		
1	8'	210	80	40
2	18'	73	28	14
3	30'	34	17	8,5
4	60'	16	7	3,5
5	90'	12	5	2,5

nach Insulingabe:

6	4'	10	4	2
7	8'	13	5	2,5
8	12'	20	8	4
9	16'	11	5	2,5

Eichlösung 100 γ Fructose = 265

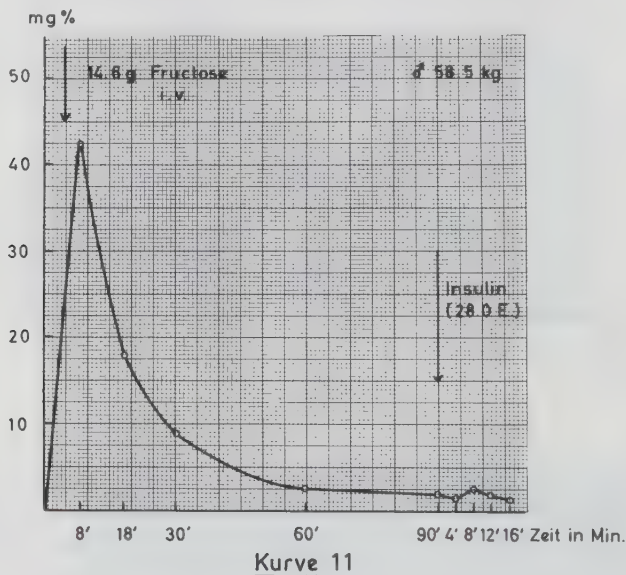
Siehe Kurve 10



Kurve 10

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 10. VERSUCHS:

Auch hier wurde beobachtet, daß die Fructose 90' nach Versuchsbeginn 2,5 mg% beträgt. 4' nach Insulingabe ist aber der Fructosespiegel nur wenig auf 2 mg gesunken, nach 8' aber leicht gestiegen auf 2,5 mg%, nach 12' Höchstanstieg auf 4 mg% und nach 16' ist der gleiche Stand wie vor der Insulingabe wieder erreicht und zwar 2,5 mg%.



11. VERSUCH

Versuchsanordnung ist wie beim 10. Versuch.

Name des Patienten:	Hans G.
Alter:	25 Jhr.
Gewicht:	58,5 kg
Verabreichte Fructose:	14,6 gr (36,5 ccm 40 % Laevosan)
injiziertes Insulin:	28 E.
injizierte Glucose:	21,9 gr (43,5 ccm 50 % Trauben- zuckerlösung)

Diagnose: Verdacht auf Poliomyelitis

ERGEBNISSE DES 11. VERSUCHS:

L. N.	Zeit	Ablesung	in γ	in mg%
		0,004		
1	8'	236	85	42,5
2	18'	105	36	18
3	30'	50	18	9
4	60'	14	5	2,5
5	90'	12	4	2

nach Insulingabe:

6	4'	10	3	1,5
7	8'	13	5	2,5
8	12'	12	4	2
9	16'	11	3	1,5

Eichlösung 100 γ Fructose = 286

Siehe Kurve 11

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 11. VERSUCHS.

90 Minuten nach Versuchsbeginn betrug der Fructosegehalt im Plasma 2 mg%. 4 Minuten nach Insulingabe sank der Plasmawert auf 1,5 mg%. 8 Minuten darauf stieg der Fructosegehalt wieder auf 2,5 mg%. Nach 12 Minuten nach Insulingabe war wieder der Anfangswert von 2 mg% erreicht. Nach 16 Minuten betrug der Fructoseanteil im Plasma nur mehr 1,5 mg%.

12. VERSUCH

Versuchsanordnung wie bei den beiden vorgehenden Versuchen.

Name des Patienten:	Heinz Dinnebier
Alter:	25 Jhr.
Gewicht:	94,1 kg
Verabreichte Fructose:	23,5 gr (58,75 ccm 40 % Laevosan)
injiziertes Insulin:	47 E.
injizierte Glucose:	36 gr. (72 ccm 50 % Glukose)

Diagnose: Verdacht auf innersekretorische Erkrankung. Untersuchung ergab keinen Anhaltspunkt für Morbus Cushing oder andere innersekretorischen Störungen.

ERGEBNISSE DES 12. VERSUCHS:

L. N.	Zeit	Ablesung	in ‰	in mg%
		0,008		
1	5'	207	70	35
2	15'	130	45	22,5
3	60'	67	23	11,5
4	90'	18	6	3

Nach Insulingabe:

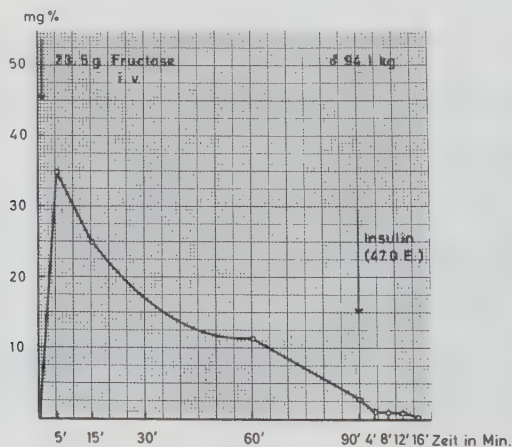
5	4'	5	2	1
6	8'	5	2	1
7	12'	5	2	1
8	16'	2	0	0

Eichlösung 100‰ Fructose 290

Siehe Kurve 12

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE DES 12. VERSUCHS

5 Minuten nach Versuchsbeginn war der Fructosegehalt im Blutplasma auf 35 mg% gestiegen. 90 Minuten nach Versuchsbeginn war der Fructosegehalt bereits auf 3 mg% gesunken. 4 Minuten nach Insulingabe sank der Fructosegehalt weiter auf 1 mg%, nach 8 Minuten betrug der Fructosewert unverändert 1 mg%. Bei 12 Minuten war immer noch der Wert von 1 mg% zu verzeichnen. Nach 16 Minuten waren keine Spuren von Fructose im Plasma zu finden.



Kurve 12

TABELLE

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Gewicht in kg	verab. Fruct.	inijz. Insulin	Vor Insulin in mg	Höchst- anstieg nach Insulin	Größe	Diagnose	Körpertyp
1.	H. C.	♂	17	50,1	12,75	25 E	3	2,5	165	Kreislaufstörungen	Asth.
2.	S. J.	♂	66	79,2	20,0	40 E.	2	7,5	175	Obliterierende Angiopathie	Pyk.
3.	V. A.	♀	28	56,8	14,20	28 E.	0,75	1,75	170	Schaden auf psychomat. Geb.	Asth.
4.	E. J.	♂	58	69,4	80,0	34,7 E.	2	0	160	Ulcus pepticum	Pyk.
5.	E. M.	♂	24	72	80,0	18 E.	0	-0,5	180		Asth.
6.	W. A.	♂	72	89,6	22,4	44,8 E.	0	0	175	Hypertonus	Pyk.
7.	W. X.	♂	49	89,7	22,4	44,8 E.	0	0	-	Stauungsleber	Pyk.
8.	M. J.	♂	51	67,2	25,5	33,6 E.	0	3	171	Bronchopneumonie	Asth.
9.	F. B.	♂	44	60,5	15,0	30,0 E.	1,25	3,75	170	Divertikulitis	Pyk.
10.	B. F.	♀	22	44,7	11,2	22,3 E.	2,5	1,5	149	Nierenkolik	Asth.
11.	G. H.	♂	25	58	14,6	28,0 E.	2	0,5	170	Verdacht auf Poliomyelitis	Asth.
12.	D. H.	♂	25	94,1	23,5	47,0 E.	3	-3	178	Fettsucht, innersekr. Störungen	Pyk.

BESPRECHUNG DER ER- GEBNISSE

Wie bereits erwähnt, nimmt die Fructose gegenüber der Glukose ferment-chemisch eine Sonderstellung ein. Fructose wird durch ein eigenes Ferment, die Fructokinase, phosphoryliert und dadurch erst an der Stelle der Fructosephosphate in den Kohlenhydratabbau eingegliedert. In der Leber führt die Fructokinase zu einer zehnmal schnelleren Phosphorylierung als die Glykokinase. Die Fructose ist unabhängig von den glykolytischen Reaktionen, die vom Insulin katalysiert werden. Der Einfluß i. v. und peroral zugeführter Fructose auf die Blutglukose, auf die Glykogenbildung und auf den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel überhaupt ist bereits von einer Reihe von Autoren im Tierexperiment und auch bei Versuchen beim Menschen studiert worden. So konnten zum Beispiel Corkill und Nelson zeigen, daß bei gleichzeitiger Gabe von Fructose und Insulin Fructose ein schnelleres Absinken des Glukosewertes im Blut verursacht.

Die Steigerung der Glukose - Utilisation - führt zu einer vermehrten Glykogenablagerung im Organismus. Ferner fördert Fructose die rasche Verbrennung von Alkohol. Es kann ein gewisser Synergismus zwischen Fructose und Insulin festgestellt werden. Die raschere Verbrennung des Alkohols durch Fructose kann zwanglos durch die vermehrte Produktion von Brenztraubensäure aus Fructose erklärt werden, denn die Alkoholverbrennung wird durch Zusatz von Brenztraubensäure beschleunigt. Die Oxydation des Alkohols ist nämlich mit einer Reduktion von Brenztraubensäure gekoppelt. Die Fructose bewirkt nun, wie schon erwähnt, eine gesteigerte Glukose-Utilisation, die zu einer Glykogenvermehrung führt. Der vermehrte Glykogengehalt der Leber hat nach Wallenfels wohl seine wesentliche Ursache in der nach Fructosegaben zeitweise gestoppten Glykogenolyse. Auf Grund dieser Überlegungen und auf Grund der Versuchsergebnisse von Remy, Jäger und der eigenen Experimente über das Wiederauftauchen der Fructose nach Insulingabe in der Blutbahn kann man zu der Auffassung kommen, daß die gesamte Fructose nicht sofort der Verbrennung unterliegt, sondern in irgend einer Form über Stunden im Gewebe bzw. in der Leber liegen bleibt und bei schwereren Eingriffen und Belastungen des Kohlenhydratstoffwechsels, wie zum Beispiel auch durch Insulin, wieder vorübergehend in der Blutbahn nachweisbar sind. In welcher Form die Fructose gespeichert wird und welche Faktoren das Wiederauftauchen der Fructose nach Insulinbelastung bewirken, ist letzten Endes noch nicht ganz geklärt. Fest steht jedenfalls, daß die Fructose nicht wie die Glukose sofort umgebaut bzw. abgebaut wird.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß von den 12 Versuchen bei 8 Versuchen ein deutlicher Fructoseanstieg nach Insulingabe zu verzeichnen war. Drei Versuche verliefen ergebnislos, bei einem Versuch sank der Fructosegehalt nach Insulin weiter ohne nochmaligen Anstieg.

Bei den ersten drei Versuchen wurden Insulin und Fructose i. v. gegeben und

das Blut wurde aus der A. Brachialis entnommen. Der Fructoseanstieg betrug beim ersten Versuch (Astheniker) nach Insulin 1 mg %, beim zweiten Versuch (Pykniker) 7,5 mg %, beim dritten Versuch (Astheniker) 1,75 mg %.

Bei den Versuchen 4 (Pykniker), 5 (Astheniker) und 6 (Pykniker) wurde die Fructose peroral abends 8 h verabreicht. Am nächsten Morgen 8 h waren keine Spuren von Fructose mehr im Blut zu finden, auch nach Insulingabe war kein Wiederauftreten von Fructose im Blut zu finden. Bei diesen drei Versuchen war kein Fructoseanstieg zu verzeichnen. Man kann deshalb annehmen, daß die Fructose nicht länger als 12 Stunden latent bleibt, sondern eher abgebaut wird.

Bei den Versuchen 7 bis 12 wurden Insulin und Fructose wieder i. v. verabreicht, das Blut wurde jedoch aus der v. brachialis entnommen. Und zwar stieg beim siebenten Versuch (Stauungsleber) der Fructosewert um 15 mg %, durch die Stauungsleber fiel die Laevuloseprobe so positiv aus, beim achten Versuch (Astheniker) um 3 mg %, beim neunten Versuch (Pykniker) um 3,75 mg %, beim zehnten Versuch (Astheniker) um 1,75 mg %, beim elften Versuch (Astheniker) um 0,5 mg %, beim zwölften Versuch (Pykniker) sank der Fructosegehalt ohne nochmaliges Ansteigen weiter ab. Bei diesem Patienten hat man eine Störung im endokrinen System festgestellt. Das mag wohl der Grund für das Nichtreagieren auf Insulin sein.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Fähigkeit, größere Fructosemengen innerhalb einer bestimmten Zeit abzubauen und zu verwerten, bei verschiedenen Stoffwechsel- und Körperbautypen verschieden stark entwickelt ist. Vorbedingung zu Fructolyse ist ein intaktes Enzymsystem. Dies ist nicht der Fall bei schweren Leberschäden und bei Fettsüchtigen. Die Fructoseverwertung ist, wie bereits erwähnt, auch bei den verschiedenen Körperbautypen unterschiedlich. Man kann zum Beispiel deutlich Differenzen zwischen Asthenikern und Pyknikern beobachten. Ein Pykniker wird demnach viel rascher einen positiven Ausfall der Fructoseprobe bekommen als ein Astheniker.

Auf Grund dieser Überlegungen kommt man zu dem Ergebnis, daß Fructose ein Zucker ist, der infolge der Sonderstellung seines enzymatischen Abbauweges ein neuartiges therapeutisches Wirkungsprinzip darstellt, nämlich die zwangsläufige zeitlich begrenzte, dosierbare Beschleunigung der intermediären Prozesse im Kohlenhydrathaushalt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med.
N. ZÖLLNER für die freundliche Überlassung des The-
mas und für die Unterstützung bei allen die Arbeit be-
treffenden Fragen freundlichst danken.

LITERATURVERZEICHNIS

- Duncan G. Diseases of Metabolism Philadelphia
2nd Edition, 20-65 (1940).
- Corkill A. B. und
Nelson J. F. Austr. J. exp. Biol. Med. Sc 18, 171 (1940). -
Austr. J. exp. Biol. Med. Sc 25, 347 (1947). -
- Fletscher, J. P. und
Waters, E. T. Biochem. J. 32, 212 (1938).
- Gremels H. Klin. Woch. 24/25, 29/30, 449 (1947).
Naunyn-Schmiedebergs Archiv 203, 225 (1944). -
Naunyn-Schmiedebergs Archiv 205, 57 (1948). -
- Lehnarzt E. Einführung in die chemische Physiologie
10. Auflage, 378-390 (1952).
- Leubner H. und
Gabl F. Wiener Z. inn. Med. 29, 445 (1948).
- Pelosi E. Fisiopathologia 5, 165 (1937). -
Ber. ges. Phys. 105, 217 (1938).
- Remy R. und
Jaeger K. H. Deutsch. Med. Wochr. 74, 33/34, 1007-1009 (1949).
- Stuhlfauth K. Med. Klin. 45, 15 478 (1950). -
Klin. Wochr. 29, 11/12, 213 (1951).
- Stuhlfauth K. und
Neumaier H. Med. Klin. 46, 20, 591 (1951) u. 46, 22, 647 (1951)
- Stuhlfauth K. Ärtzl. Forsch. V. Jahrg., 11, s. I/414-I/430 (1951).
- Wallenfells K. J. Biol. Chem. 149, 237 (1943)-
Ärtzl. Forsch. 5, I/430 (1951)-
Natur. Wiss. 38, 238 (1951).

LEBENS LAUF

Ich, Mohamed Hassan El-Feky, wurde am 20. Oktober 1933 als Sohn des Oberschuldirektors Hassan El-Feky und seiner Ehefrau Aida, geb. Emara, in Gasalet El-Kies - Scharkeia, Ägypten VAR geboren.

Von 1941 bis 1945 besuchte ich die Vorschule in Zagazig, von 1945 bis 1952 die Oberschule am selben Ort. Den Abschluß des Oberschulbesuches bildete die Reifeprüfung, die ich mit der Note "gut" bestand.

Anschließend begann ich an der Universität Kairo mit dem Studium der Geochemie. Nach zwei Jahren erfolgreichen Studiums wechselte ich die Fakultät.

Ich begann im Wintersemester 1954/55 das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1957 legte ich mein Physikum ab. Das erste klinische Semester studierte ich in Mainz, die übrigen fünf wieder in München. Dort legte ich im Frühjahr 1960 das Staatsexamen ab und bestand es mit der Note "gut". Seit März 1958 arbeitete ich an meiner Doktorarbeit.

Anschließend an das Staatsexamen begann ich mit meiner derzeitigen Tätigkeit als Medizinal-Assistent im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in München.

